

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 林 大 智

主論文 1 編

Pristimerin inhibits the proliferation of HT1080 fibrosarcoma cells by inducing apoptosis.
Oncology Letters: 19: 2963-2970, 2020

審 査 結 果 の 要 旨

軟部肉腫は非上皮性の悪性腫瘍であり、手術療法、補助化学療法および放射線療法を併用した集学的治療を行う。軟部肉腫の 1 つに線維肉腫があり、補助化学療法によって一定の効果が得られているが、劇的な生存率の改善には至っていない。近年、新規薬物の開発材料として天然有機化合物が注目されている。プリステメリン (pristimerin : PM と略) は天然有機化合物の 1 つで、ニシキギ科 *Maytenus* 属の植物から抽出されたトリテルペン類化合物であり、乳癌や肺癌などの癌腫に対して抗腫瘍効果を有することが明らかにされている。本研究の目的は、線維肉腫に対する PM の抗腫瘍効果を評価することである。

申請者は、ヒト線維肉腫細胞として HT1080 を、ヒト正常線維芽細胞として aHDF を用いた。PM を添加し、12, 24, 48 時間後における細胞増殖の抑制効果と 50% 阻害濃度 (half maximal inhibitory concentration : IC50 と略) を算出した。PM 添加 24, 48 時間後のアポトーシス誘導効果を AnnexinV-PI assay で評価した。アポトーシスの指標となる caspase-3/7 の活性を、PM 添加 6 時間後に測定した。腫瘍増殖関連因子である Akt, mTOR, NF- κ B, ERK とアポトーシス関連因子である JNK, Bax, Bcl-2 に対する PM の影響を、western blotting 法で確認した。*in vivo* において、ヒト線維肉腫細胞の皮下移植マウスを作製した。PM を腹腔内へ投与し、腫瘍体積およびマウス体重を計測した。15 日後に腫瘍重量と肝機能および腎機能を評価した。

PM は濃度・時間依存性にヒト線維肉腫細胞の増殖を抑制した。PM 添加 12, 24, 48 時間後における IC50 は、ヒト線維肉腫細胞でそれぞれ 0.43 μ M, 0.16 μ M, 0.13 μ M であった。ヒト正常線維芽細胞では 1 μ M 以上、0.59 μ M, 0.32 μ M であった。PM 添加によりアポトーシスをきたした細胞数は、濃度・時間依存性に増加し、Caspase-3/7 の活性は、濃度依存性に上昇した。PM は濃度依存性にリン酸化 Akt, mTOR, NF- κ B, ERK の発現を低下させた。PM は濃度依存性にリン酸化 JNK および Bax の発現を増加させ、Bcl-2 を低下させた。ヒト線維肉腫細胞の皮下移植マウスにおいて、PM は対照群と比較して有意に腫瘍体積の増大を抑制した。PM 投与によりマウスの体重変化はなかった。肝機能と腎機能ともに正常であった。

PM は植物由来の有効成分として、抗菌、抗炎症および抗腫瘍効果を有することが知られている。本研究の結果から、PM はヒト線維肉腫細胞に対して抗腫瘍効果を有することが判明した。また、PM はヒト線維肉腫細胞に対して感受性が高い一方で、ヒト正常線維芽細胞に対して毒性がなく、肝機能および腎機能に傷害を与えずに腫瘍の増殖を抑制したことが明らかとなった。

以上が本論文の要旨であり、PM が線維肉腫に対して抗腫瘍効果を有する点や、正常組織に及ぼす影響が少ない点が新知見であり、医学的に価値ある研究と認める。

令和 2 年 9 月 17 日

審査委員	教授	高 橋 謙 治	㊞
審査委員	教授	上 原 里 程	㊞
審査委員	教授	田 中 雅 樹	㊞